



⑫ **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

④⑤ Date de publication du fascicule du brevet :
16.03.94 Bulletin 94/11

⑤① Int. Cl.⁵ : **F28D 15/02, B01L 7/00**

②① Numéro de dépôt : **90400149.2**

②② Date de dépôt : **19.01.90**

⑤④ **Procédé et dispositif de régulation rapide d'une température de paroi.**

③⑩ Priorité : **20.01.89 FR 8900681**

④③ Date de publication de la demande :
25.07.90 Bulletin 90/30

④⑤ Mention de la délivrance du brevet :
16.03.94 Bulletin 94/11

⑧④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑤⑥ Documents cités :
EP-A- 0 212 473
CH-A- 519 149
FR-A- 2 193 187
US-A- 3 327 772
US-A- 3 714 981
US-A- 3 934 643
US-A- 3 943 964
US-A- 4 136 733
US-A- 4 370 547
US-A- 4 387 762
US-A- 4 679 615

⑦③ Titulaire : **BERTIN & CIE**
Zone Industrielle Boîte postale 3
F-78373 Plaisir Cédex (FR)

⑦② Inventeur : **Dutertre, Bernard**
14, rue du Chateau
F-92200 Neuilly s/ Seine (FR)
Inventeur : **Dufau, Frédéric**
9, Hameau de Bois Fontaine
F-78170 La Celle St. Cloud (FR)
Inventeur : **Duval, Dominique**
64, Rue A. Joly
F-78000 Versailles (FR)
Inventeur : **Ginot, Frédéric**
92, Rue de la Procession
F-75015 Paris (FR)
Inventeur : **Hache, Jean**
3, Allée de L'Epée
F-78960 Voisins-Le-Bretonneux (FR)
Inventeur : **Cohen, Daniel**
5, Rue Jeanne d'Arc
F-94160 Saint Mandé (FR)
Inventeur : **Marcadet, Troton Agnès**
12, Place Bonsergent
F-75010 Paris (FR)

⑦④ Mandataire : **Ramey, Daniel et al**
Cabinet Ores 6 Avenue de Messine
F-75008 Paris (FR)

EP 0 379 437 B1

Il est rappelé que : Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

L'invention concerne un procédé et un dispositif de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de paroi selon le préambule de la revendication 1 et selon le préambule de la revendication 6.

Un tel procédé et un tel dispositif sont connus par le US-A-4 679 615. Un tel procédé est utilisé notamment pour des opérations de biologie moléculaire comportant des réactions à température contrôlée telles que par exemple des opérations de traitement enzymatique d'ADN.

Certaines de ces opérations nécessitent de soumettre des échantillons de cellules ou de macromolécules à des cycles thermiques comprenant des paliers de température chacun déterminé de façon très précise en durée et en température ($\Delta T < 0,1^\circ \text{C}$). Dans certains cas, ces cycles de température doivent être répétés de nombreuses fois.

Il est de plus souhaitable, pour des raisons de rendement, de réaliser ces opérations simultanément sur un grand nombre d'échantillons. Il faut alors pouvoir contrôler dans le temps, de façon très précise, la température d'un grand nombre d'échantillons, faire varier de façon uniforme la température de ces échantillons, et réaliser les transitions entre les paliers de température aussi rapidement que possible pour que la durée totale d'une opération déterminée soit compatible avec une application industrielle (les durées des réactions biologiques ne pouvant quant à elles pas être réduites).

On connaît par le document US-A-4 679 615 un procédé et un appareil de chauffage et de refroidissement d'échantillons biologiques au moyen d'une plaque conductrice de chaleur qui porte les échantillons et dont les extrémités sont en contact avec un liquide que l'on peut chauffer ou refroidir. Il est prévu que les extrémités de la plaque soient à des températures différentes pour établir un gradient de température dans la plaque, de sorte que les échantillons biologiques sont soumis à des températures différentes. Ce procédé et cet appareil ne permettent pas de soumettre des échantillons biologiques simultanément à des cycles thermiques identiques.

Le document FR-A-2 193 187 décrit un dispositif de chauffage isotherme à plusieurs chambres de chauffage du type "caloduc", c'est-à-dire comprenant un réservoir contenant un fluide de transport de chaleur en phase liquide et en phase vapeur, et une source de chaleur telle qu'un brûleur ou une résistance électrique, associée à ce réservoir. Ce dispositif permet de maintenir une température constante dans les chambres de chauffage, mais ne permet pas d'y réaliser simultanément des cycles thermiques comprenant des paliers de température séparés par des transitions brusques.

L'invention a précisément pour objet un procédé et un dispositif de régulation rapide d'une température,

qui permettent d'éviter les inconvénients de la technique connue et de satisfaire aux conditions exprimées ci-dessus.

L'invention a également pour objet un procédé et un dispositif de ce type, qui soient notamment applicables à la réalisation d'opérations de biologie moléculaire du type précité, simultanément sur un grand nombre d'échantillons biologiques.

L'invention a encore pour objet un procédé et un dispositif de ce type, qui soient applicables à d'autres cas, lorsqu'il faut faire varier de façon rapide et précise la température d'un élément ou d'un ensemble d'éléments, comme c'est par exemple le cas dans des réacteurs à température de paroi contrôlée, des réacteurs enzymatiques, des réacteurs cellulaires, des réacteurs de polymérisation, de traitement ou de transformation des matériaux plastiques, en photographie (traitement des films), etc.

L'invention propose donc un procédé de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de paroi en particulier de réceptacles contenant des échantillons biologiques, pour les soumettre simultanément à des cycles thermiques identiques comportant des paliers successifs de durées et de températures prédéterminées séparés par des transitions, en utilisant pour cela une enceinte entourant lesdites zones de paroi et contenant un fluide de transfert de chaleur en contact thermique avec ces zones de paroi, et une source extérieure de chaleur associée à l'enceinte pour céder et prélever de la chaleur audit fluide afin de maintenir la température des zones de paroi égale à une température de consigne imposée par la source, caractérisé en ce qu'il consiste à enfermer de façon étanche un équilibre liquide-vapeur dudit fluide dans ladite enceinte, celle-ci permettant la libre circulation de la phase vapeur du fluide et comportant un revêtement interne de circulation capillaire de la phase liquide du fluide, et à commander ladite source pour faire varier la température de consigne conformément aux paliers des cycles thermiques précités et réaliser des transitions brusques entre ces paliers, la température desdites zones de parois suivant de façon quasi-instantanée les variations de ladite température de consigne par condensations et vaporisations locales du fluide dans l'enceinte.

L'invention fait une application particulière, de la technique du "caloduc" utilisée initialement dans l'industrie spatiale pour évacuer rapidement une grande quantité de chaleur produite par un élément chauffant, qui est en général un boîtier d'électronique intégré à un satellite. Le caloduc est essentiellement un tube fermé contenant un revêtement interne d'un matériau poreux à circulation capillaire de liquide, et un fluide déterminé restant à l'état diphasique liquide-vapeur dans le tube dans les conditions de travail envisagées. Les deux extrémités du tube sont raccordées, l'une à l'élément chauffant, l'autre à une surface de dissipation de chaleur à l'extérieur par rayonne-

ment. Le transfert de chaleur entre l'élément chauffant et l'extérieur se fait dans le caloduc par changement de phase du fluide qui, de façon continue, se vaporise au voisinage de l'élément chauffant et se condense au voisinage de la surface de diffusion vers l'extérieur, le revêtement de matériau capillaire assurant de façon continue et quasi-instantanée le transfert du liquide de l'extrémité froide à l'extrémité chaude du caloduc. La conductibilité thermique d'un caloduc est très élevée, de plusieurs ordres de grandeur supérieure à celle du cuivre, par exemple.

Ce principe a également été utilisé, comme déjà dit, pour le chauffage de chambres à température constante.

L'invention utilise ce principe connu dans un but différent, pour réaliser de façon précise et quasi-instantanée des cycles de variation de température de parois en contact avec un fluide approprié. Plus précisément, l'invention permet de chauffer et de refroidir à volonté et de façon quasi-instantanée des échantillons en contact thermique avec un fluide approprié en équilibre diphasique liquide-vapeur, et de maintenir ces échantillons à une température précise pendant une durée déterminée.

En d'autres termes, l'invention permet, en utilisant le même moyen, de maintenir une température à une valeur prédéterminée et de faire varier brusquement cette température jusqu'à une autre valeur prédéterminée, grâce au fait que le moyen utilisé présente vis-à-vis de l'extérieur, soit une inertie thermique sensiblement infinie (qui lui permet de maintenir la température précise prédéterminée et de la soustraire aux influences des phénomènes extérieurs parasites), soit une inertie thermique sensiblement nulle (ce qui lui permet de faire varier très rapidement cette température, jusqu'à une autre valeur prédéterminée).

Selon un mode particulier de l'invention, le procédé consiste également à déterminer la nature et la masse totale du fluide en fonction du volume de ladite enceinte de telle sorte que l'équilibre liquide-vapeur du fluide et l'imprégnation du revêtement capillaire par le fluide en phase liquide soient maintenus pour toute température comprise dans une gamme prédéterminée de températures de consigne.

Lorsque le procédé selon l'invention est utilisé pour des opérations de biologie moléculaire, où la température d'un échantillon peut varier selon un cycle déterminé entre des valeurs extrêmes de 0 et 100° C environ par exemple, l'invention permet de faire varier de façon quasi-instantanée la température des échantillons soumis à ces réactions, pour lui faire prendre n'importe quelle valeur comprise entre les valeurs extrêmes précitées.

La source de chaleur utilisée peut être du type réversible, permettant sélectivement d'augmenter et de diminuer la température de consigne du fluide, ou bien peut comprendre deux sources de chaleur

commutables, l'une permettant d'augmenter la température de consigne du fluide et l'autre de la diminuer.

En variante, la source d'énergie extérieure peut comprendre des moyens permettant de faire varier la pression de vapeur du fluide dans l'enceinte.

En effet, une variation de la pression de vapeur du fluide dans l'enceinte permet soit d'élever la température de ce fluide (compression de la phase vapeur), soit de diminuer cette température (détente de la phase vapeur). Moyennant un étalonnage et une détection précise de la pression et de la température du fluide, un moyen classique de variation de pression du type paroi déformable par exemple, permet de déterminer la température de consigne du fluide.

Dans le cas où l'invention est appliquée à des réactions de biologie moléculaire, les éléments dont on va réguler la température peuvent être des tubes munis de membranes de filtration et contenant des échantillons biologiques tels que des cellules ou des macro-molécules, et le procédé selon l'invention consiste alors à combiner les variations cycliques de température avec des additions de réactifs et des variations de pression dans les tubes, par exemple pour le traitement d'ADN.

Dans ce cas, les durées des transitions entre des paliers prédéterminés de température deviennent sensiblement négligeables par rapport à la durée cumulée des réactions biologiques elles-mêmes.

L'invention propose également un dispositif de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de paroi, en particulier de réceptacles contenant des échantillons biologiques, pour les soumettre simultanément à des cycles thermiques identiques comportant des paliers successifs de durées et de températures prédéterminées séparés par des transitions, ce dispositif comprenant une enceinte entourant lesdites zones de paroi et contenant un fluide de transfert de chaleur en contact thermique avec ces zones de paroi, et une source extérieure de chaleur associée à l'enceinte pour céder et prélever de la chaleur audit fluide afin de maintenir la température des zones de paroi égale à une température de consigne imposée par ladite source, caractérisé en ce que l'enceinte est fermée de façon étanche et contient un équilibre liquide-vapeur dudit fluide, cette enceinte permettant la libre circulation de la phase vapeur du fluide et comprenant un revêtement interne de circulation capillaire de la phase liquide du fluide, le dispositif comprenant des moyens de commande de la source pour faire varier la température de consigne conformément aux paliers des cycles thermiques précités et réaliser des transitions brusques entre ces paliers, la température desdites zones de paroi suivant de façon quasi-instantanée les variations de ladite température de consigne par condensations et vaporisations locales du fluide dans l'enceinte.

Dans un mode de réalisation de ce dispositif, ap-

plicable notamment aux réactions de biologie moléculaire, l'enceinte comporte des passages parallèles débouchant à l'extérieur et formant réceptacles ou logements de tubes dans lesquels sont placés des échantillons biologiques tels que des cellules ou des macromolécules.

Les parois de ces passages forment des moyens de transfert thermique par conduction entre le contenu des réceptacles ou les tubes et le fluide contenu dans l'enceinte, tandis que les parois de l'enceinte sur lesquelles débouchent les extrémités des passages sont recouvertes à étanchéité par des capots associés à des moyens de mise en pression ou en dépression du contenu des réceptacles ou des tubes.

De préférence, les tubes sont portés à une extrémité par une même plaque transversale destinée à être appliquée sur une paroi de l'enceinte lorsque les tubes sont logés dans les passages de l'enceinte.

On peut ainsi traiter simultanément un très grand nombre de tubes contenant chacun un échantillon biologique.

L'invention sera mieux comprise et d'autres détails et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description qui suit, faite à titre d'exemple, en référence aux dessins annexés dans lesquels :

la figure 1 est un schéma de principe de l'invention ;

la figure 2 représente schématiquement un dispositif selon l'invention, pour des opérations de biologie moléculaire ;

la figure 3 est une vue schématique en coupe d'une partie essentielle du dispositif de la figure 2 ;

la figure 4 représente schématiquement une variante de réalisation du dispositif.

On se réfère tout d'abord à la figure 1, pour expliquer le principe de l'invention.

La référence 10 désigne une enceinte étanche fermée et de préférence au moins localement calorifugée, comprenant une paroi 12, par exemple tubulaire, dont on veut faire varier la température. La paroi 12 est en contact avec un fluide enfermé dans l'enceinte 10 et qui se trouve en équilibre liquide-vapeur pour toutes les valeurs entre lesquelles on veut faire varier la température de la paroi 12. Le fluide en phase liquide imprègne complètement un revêtement 14 en matériau poreux ou fibreux par exemple, capable d'assurer une circulation capillaire du liquide, et qui tapisse l'enceinte 10 et la paroi 12 en ménageant des chemins continus de circulation capillaire de liquide entre la paroi 12 et une partie périphérique de la paroi de l'enceinte 10.

Cette paroi périphérique de l'enceinte 10 est en contact thermique avec une source d'énergie extérieure S telle qu'une source de chaleur du type réversible (à effet Peltier par exemple ou à circulation de fluide). Cette source S est destinée à imposer une

température de consigne T_c au fluide qui se trouve dans l'enceinte 10 en équilibre liquide-vapeur, de telle sorte que la température T_e de la paroi 12 devienne égale à la température de consigne T_c le plus rapidement possible. Lorsque la température de consigne T_c est supérieure à la température du fluide, il se produit localement, dans la zone de contact thermique avec la source de chaleur extérieure S, une vaporisation d'une partie du fluide en phase liquide, qui se traduit par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'enceinte 10. Comme la température d'équilibre liquide-vapeur varie dans le même sens que la pression, l'augmentation précitée de la pression se traduit par une augmentation de la valeur de la température d'équilibre liquide-vapeur dans l'enceinte. Cette température devient supérieure à la température de la paroi 12, ce qui provoque une condensation locale du fluide. Cette condensation se traduit par un dégagement de chaleur, le fluide cédant sa chaleur latente de condensation aux parties froides de l'enceinte. Si l'enceinte 10 est convenablement calorifugée, la seule source froide disponible est la paroi 12, qui reçoit donc la chaleur latente de condensation de la partie condensée du fluide. Cet apport de chaleur se traduit par une augmentation de la température T_e de la paroi 12.

Ce double phénomène de vaporisation locale du fluide dans la zone de contact thermique avec la source de chaleur extérieure S, et de condensation locale dans la zone de contact avec la paroi 12 se traduit par une circulation capillaire du liquide de la paroi 12 vers la zone de contact avec la source S, et se poursuit jusqu'à l'équilibre des températures obtenu pour $T_c = T_e$. Comme la chaleur latente de condensation du fluide est très supérieure à sa chaleur spécifique pour les variations de température considérées, l'élévation de la température de la paroi 12 est quasi-instantanée. Ce sont en fait les transferts de chaleur par conduction à travers la paroi de l'enceinte 10, qui vont ralentir la régulation de température.

Inversement, lorsque l'on souhaite diminuer la température de la paroi 12 par rapport à la température d'équilibre, on diminue la température de consigne T_c jusqu'à la valeur souhaitée, ce qui se traduit par une condensation locale de fluide dans l'enceinte 10, une diminution de la pression dans cette enceinte et une diminution correspondante de la température d'équilibre liquide-vapeur du fluide, et donc par une vaporisation de liquide au voisinage de la paroi 12. Le liquide qui se vaporise prélève sa chaleur latente de vaporisation sur la paroi 12, qui est la seule source chaude disponible. La température de la paroi 12 diminue donc jusqu'à devenir égale à la température de consigne T_c , grâce au transfert de fluide en phase liquide dans le revêtement capillaire de l'enceinte 10, entre ses zones de contact thermique avec la source S et la paroi 12.

Un choix de matériaux appropriés permet d'amé-

liorer le transfert de chaleur par conduction entre le fluide contenu dans l'enceinte 10, la paroi 12 et la source de chaleur extérieure S. En ce qui concerne cette dernière, les moyens de liaison avec l'enceinte 10 peuvent également être du type caloduc si nécessaire et conformés éventuellement pour recevoir simultanément plusieurs enceintes.

On peut bien entendu, au lieu d'utiliser une source de chaleur S du type réversible, utiliser sélectivement une source extérieure chaude et une source extérieure froide, dont l'une servira à augmenter la température de consigne, et l'autre à la diminuer.

On peut également, en variante, remplacer cette source de chaleur extérieure par un moyen approprié de variation de la pression de vapeur du fluide à l'intérieur de l'enceinte 10. Cette variation de pression peut se faire, soit par injection de fluide sous pression dans l'enceinte, soit par diminution du volume de l'enceinte, au moyen d'une paroi mobile ou d'une paroi élastiquement déformable du type membrane.

Dans tous les cas, une source d'énergie extérieure S permet, par changement de phase du fluide contenu dans l'enceinte 10, de faire varier rapidement, quasi-instantanément, la température de la paroi 12.

L'enceinte 10 permet également de maintenir la température de la paroi 12 à une valeur de consigne imposée par la source S. Toute variation de la température de paroi 12 qui serait due par exemple à un dégagement ou une absorption de chaleur au cours d'une réaction chimique est immédiatement et automatiquement compensée par l'enceinte 10 qui protège également la paroi 12 des influences extérieures parasites.

La figure 2 représente un dispositif d'application du principe selon l'invention. Pour faciliter la compréhension, on a donné en figure 2 les mêmes références qu'en figure 1 aux éléments du dispositif qui correspondent à ceux représentés en figure 1.

On retrouve donc en figure 2 une enceinte 10 fermée de façon étanche, contenant un fluide approprié en équilibre diphasique liquide-vapeur et un revêtement interne assurant une circulation capillaire du fluide en phase liquide, et dans laquelle sont ménagés des passages de réception des éléments dont il faut réguler la température. La source extérieure de chaleur S est en contact thermique par conduction avec la paroi périphérique de l'enceinte 10, dont les deux parois transversales supérieure et inférieure 16, 18 sont calorifugées.

Les éléments sont des tubes 12 portés par une même plaque 20 et sont destinés à s'engager dans des passages parallèles traversants 22 de l'enceinte 10 qui sont conformés de façon à recevoir les tubes 12 en établissant un bon contact thermique avec eux. Pour cela, les tubes 12 peuvent être à surface extérieure légèrement tronconique, les passages 22 ayant une surface intérieure correspondante.

Les tubes 12 sont dans le cas présent ouverts à leurs deux extrémités, et leurs extrémités supérieures débouchent sur la face supérieure de la plaque 20. Des capots 24 et 26 sont prévus pour recouvrir de façon étanche, respectivement, la plaque 20 portant les tubes 12 et la face inférieure 18 de l'enceinte 10. Ces capots 24, 26 sont reliés à des moyens 28 de commande de la pression régnant aux deux extrémités des tubes 12, de part et d'autre d'une membrane de filtration montée transversalement à l'intérieur de chaque tube 12.

Les moyens 28 commandent également le fonctionnement de la source d'énergie extérieure S, pour régler la température dans les tubes 12.

La figure 3 est une vue schématisée en coupe, plus détaillée, de la partie essentielle de ce dispositif en position de fonctionnement.

On voit en figure 3 les tubes cylindriques 12 comprenant une membrane de filtration 30, qui sont encastrés dans les passages traversants 22 de l'enceinte 10, et les capots 24 et 26 montés de façon étanche, respectivement sur la plaque 20 portant les tubes 12 et sur la paroi inférieure de l'enceinte 10. Des plaques ou feuilles 32 de matériau thermiquement isolant perforées au débouché des passages 22, sont interposées entre les parois supérieure et inférieure de l'enceinte 10 d'une part, et la plaque 20 et le capot inférieur 26, respectivement, d'autre part.

Le fluide utilisé dans le dispositif selon l'invention est par exemple un "fréon" (marque déposée) présentant les caractéristiques requises.

Le revêtement de matériau par exemple poreux ou fibreux assurant la circulation capillaire du liquide à l'intérieur de l'enceinte 10 peut être un matériau par exemple fritté, mouillable par le liquide et utilisé de façon classique dans l'industrie frigorifique.

L'enceinte 10 est réalisée en matériau résistant aux variations de pression (celles-ci sont de l'ordre de 15 % environ de part et d'autre d'une pression moyenne lorsque la température varie de 0 à 100° C), le matériau pouvant être, soit un bon conducteur thermique tel que le laiton pour un transfert de chaleur optimal avec la source extérieure S, soit un matériau thermiquement isolant pour réduire les transferts de chaleur par les faces supérieure et inférieure 16, 18 de l'enceinte. Dans le premier cas, les faces 16, 18 de l'enceinte sont calorifugées tandis que, dans le second cas, on prévoit des moyens de transfert de chaleur à travers la paroi périphérique de l'enceinte.

Dans la variante de réalisation représentée schématiquement en Figure 4, le dispositif comprend une enceinte 10 du type précité, associée à une source de chaleur extérieure S et recevant, dans les cavités de sa face supérieure, des puits ou tubes 12 portés à leurs extrémités supérieures par une même plaque 20. Cette plaque 20 est recouverte d'un film 34 de matière imperméable qui obture les puits ou tubes 12. Un capot chauffant ou refroidissant 36 recouvre la

plaque 20 et est associé à des moyens 38 de régulation thermique maintenant sa température sensiblement égale à celle des tubes 12.

Bien entendu, le capot 36 peut également être constitué par une enceinte de même type que l'enceinte 10, associé à la même source S que celle-ci.

Le nombre de tubes 12 portés par la plaque 20 peut être relativement important (par exemple et de façon classique 96 tubes en 8 rangées et 12 colonnes) et les tubes 12 peuvent être moulés d'une pièce avec la plaque 20.

On peut utiliser le dispositif selon l'invention avec une seule source de chaleur extérieure, de type réversible, ou bien avec deux sources de chaleur commutables, l'une chaude et l'autre froide.

Le dispositif selon l'invention sera, dans la pratique, associé à un robot commandé par ordinateur, qui viendra disposer les échantillons à traiter et les additifs ou réactifs éventuels dans les tubes 12, placera la plaque 20 portant la série de tubes 12 sur l'enceinte 10, déplacera éventuellement cette enceinte d'une source de chaleur à l'autre, etc... La commande de pression aux extrémités des tubes 12 permettra de réaliser des filtrations, des dialyses, des récupérations de matière solide par inversion de la différence de pression, etc...

Revendications

1. Procédé de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de paroi (12, 20) en particulier de réceptacles contenant des échantillons biologiques, pour les soumettre simultanément à des cycles thermiques identiques comportant des paliers successifs de durées et de températures prédéterminées séparés par des transitions, en utilisant pour cela une enceinte (10) entourant les dites zones de paroi et contenant un fluide de transfert de chaleur en contact thermique avec ces zones de paroi, et une source extérieure de chaleur (S) associée à l'enceinte pour céder et prélever de la chaleur audit fluide afin de maintenir la température des zones de paroi égale à une température de consigne imposée par la source, caractérisé en ce qu'il consiste à enfermer de façon étanche un équilibre liquide-vapeur dudit fluide dans ladite enceinte (10), celle-ci permettant la libre circulation de la phase vapeur du fluide et comportant un revêtement interne de circulation capillaire de la phase liquide du fluide, et à commander ladite source (S) pour faire varier la température de consigne conformément aux paliers des cycles thermiques précités et réaliser des transitions brusques entre ces paliers, la température desdites zones de parois suivant de façon quasi-instantanée les variations de ladite température de consigne par condensations et

vaporisations locales du fluide dans l'enceinte (10).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à déterminer la nature et la masse totale du fluide en fonction du volume de l'enceinte (10) de telle sorte que l'équilibre liquide-vapeur du fluide et l'imprégnation du revêtement (14) par le fluide en phase liquide soient maintenus pour toute température comprise dans une gamme prédéterminée de températures de consigne.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite source (S) est d'un type réversible, permettant d'augmenter et de diminuer sélectivement la température de consigne (T_c).
4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il consiste à associer à l'enceinte (10) deux sources de chaleur commutables, l'une chaude et l'autre froide, et à les commander en alternance pour respectivement augmenter et diminuer la température desdites zones de parois.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il consiste également à associer à ladite source (S) des moyens permettant de faire varier la pression de vapeur du fluide dans l'enceinte (10).
6. Dispositif de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de paroi (12, 20) en particulier de réceptacles contenant des échantillons biologiques, pour les soumettre simultanément à des cycles thermiques identiques comportant des paliers successifs de durées et de températures prédéterminées séparés par des transitions, ce dispositif comprenant une enceinte (10) entourant lesdites zones de paroi et contenant un fluide de transfert de chaleur en contact thermique avec ces zones de paroi, et une source extérieure de chaleur (S) associée à l'enceinte pour céder et prélever de la chaleur audit fluide afin de maintenir la température des zones de paroi égale à une température de consigne imposée par ladite source, caractérisé en ce que l'enceinte (10) est fermée de façon étanche et contient un équilibre liquide-vapeur dudit fluide, cette enceinte permettant la libre circulation de la phase vapeur du fluide et comprenant un revêtement interne (14) de circulation capillaire de la phase liquide du fluide, le dispositif comprenant des moyens (28) de commande de la source (S) pour faire varier la température de consigne conformément aux paliers des cycles thermiques précités et réaliser des transitions brusques entre ces paliers, la température desdites zones de paroi suivant de

- façon quasi-instantanée les variations de ladite température de consigne par condensations et vaporisations locales du fluide dans l'enceinte (10).
7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que ladite source (S) est réversible, et peut sélectivement fournir de la chaleur au fluide et lui en prélever.
 8. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que ladite source extérieure comprend deux sources de chaleur commutables, l'une chaude et l'autre froide.
 9. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que ladite source comprend des moyens de variation de la pression de vapeur du fluide contenu dans l'enceinte (10).
 10. Dispositif selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que la source extérieure (S) est en contact thermique avec ledit fluide par au moins une partie d'une paroi de l'enceinte (10), dont les autres parois (16,18) sont au moins localement calorifugées.
 11. Dispositif selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisé en ce que ladite enceinte (10) comprend des passages parallèles (22) débouchant à l'extérieur et formant réceptacles et/ou logements de tubes (12).
 12. Dispositif selon la revendication 11, caractérisé en ce que les parois desdits passages (22) forment des moyens de transfert thermique par conduction entre le contenu des réceptacles ou les tubes (12) et le fluide contenu dans l'enceinte (10).
 13. Dispositif selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que les parois (16, 18) de l'enceinte sur lesquelles débouchent les extrémités des passages (22) sont recouvertes à étanchéité par des capots (24, 26) associés à des moyens sélectifs (28) de mise en pression ou dépression du contenu desdits réceptacles ou des tubes (12).
 14. Dispositif selon la revendication 13, caractérisé en ce que les tubes (12) sont ouverts à leurs deux extrémités et munis de membranes de filtration (30).
 15. Dispositif selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisé en ce que lesdits tubes (12) sont portés à une extrémité par une même plaque transversale (20) destinée à être appliquée sur une paroi (16) de l'enceinte (10).

16. Dispositif selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que les tubes (12) sont portés à leurs extrémités supérieures par une même plaque (20) et sont obturés par un film (34) de matière imperméable posé sur cette plaque, celle-ci étant montée dans l'enceinte (10) précitée et recouverte d'un capot chauffant ou refroidissant (36) associé à des moyens (38) de régulation thermique maintenant sa température à une valeur sensiblement égale à celle des tubes (12).

Patentansprüche

1. Verfahren zur thermischen Schnellregelung einer Mehrzahl von Bereichen einer Wand (12, 20), insbesondere von Behältern, welche biologische Proben enthalten, um sie zugleich identischen thermischen Zyklen zu unterwerfen, die aufeinanderfolgende Stufen mit vorbestimmter Dauer und Temperatur aufweisen, welche durch Übergänge voneinander getrennt sind, wobei ein diese Wandbereiche umschließendes Gehäuse (10), welches ein wärmeübertragendes Fluidum enthält, das mit den Wandbereichen thermisch in Kontakt steht, und eine externe Wärmequelle (S), welche dem Gehäuse zugeordnet ist, Verwendung findet, um Wärme an dieses Fluidum abzugeben und von diesem aufzunehmen und so die Temperatur von Wandbereichen an einer von der Quelle vorgegebenen Solltemperatur zu halten, **dadurch gekennzeichnet, daß ein Flüssigkeits/Dampf-Gleichgewicht des Fluidums in diesem Gehäuse (10) dicht eingeschlossen ist, welches eine freie Zirkulation der Dampfphase des Fluidums ermöglicht und eine innere Auskleidung für eine kapillare Zirkulation der Flüssigphase des Fluidums aufweist, und diese Quelle (S) gesteuert wird, um die gemäß der Stufen des thermischen Zyklus vorgegebene Temperatur zu ändern und zwischen diesen Stufen einen abrupten Übergang herbeizuführen, wobei die Temperatur dieser Wandbereiche durch lokale Kondensation und Verdampfung des Fluidums in dem Gehäuse (10) quasi-unverzüglich den Änderungen der Solltemperatur folgt.**
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß die Eigenschaften und die Gesamtmasse des Fluidums in Abhängigkeit von dem Volumen des Gehäuses (10) bestimmt werden, sodaß das Flüssigkeits/Dampf-Gleichgewicht des Fluidums und die Anreicherung der Auskleidung (14) mit Fluidum in der flüssigen Phase für alle Temperaturen in einem vorbestimmten Bereich vorgegebbarer Temperaturen liegt.**

3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Quelle (S) reversibel ist und ein selektives Erhöhen und Verringern der vorgegebenen Temperatur (Tc) ermöglicht.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** dem Gehäuse (10) zwei kommutierende Wärmequellen zugeordnet sind, von denen eine warm und die andere kalt ist, und daß diese alternierend angesteuert werden, um die Temperatur der Wandbereiche zu vergrößern bzw. zu verkleinern.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Quelle (S) Mitteln zugeordnet ist, welche das Verändern des Dampfdruckes des Fluidums in dem Gehäuse (10) ermöglichen.
6. Vorrichtung zur thermischen Schnellregelung einer Mehrzahl von Bereichen einer Wand (12, 20), insbesondere von Behältern, welche biologische Proben enthalten, um sie zugleich identischen thermischen Zyklen zu unterwerfen, die aufeinanderfolgende Schritte mit vorbestimmter Dauer und Temperatur aufweisen, welche durch Übergänge voneinander getrennt sind, wobei diese Vorrichtung ein Gehäuse (10), welches die Wandbereiche umschließt und ein wärmeübertragendes Fluidum enthält, das mit den Wandbereichen thermisch in Kontakt steht, sowie eine externe Wärmequelle (S) aufweist, die dem Gehäuse zugeordnet ist, um Wärme an dieses Fluidum abzugeben und von diesem aufzunehmen und so die Temperatur von Wandbereichen an einer von der Quelle vorgegebenen Solltemperatur zu halten, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Gehäuse (10) dicht abgeschlossen ist und ein Flüssigkeits/Dampf-Gleichgewicht enthält, wobei dieses Gehäuse eine freie Zirkulation der Dampfphase des Fluidums ermöglicht und eine innere Auskleidung (14) für eine kapillare Zirkulation der Flüssigphase des Fluidums aufweist, und diese Vorrichtung Mittel (28) zum Steuern der Quelle (S) aufweist, um die gemäß der Stufen thermischer Zyklen vorgegebene Temperatur zu ändern und zwischen diesen Stufen einen abrupten Übergang herbeizuführen, wobei die Temperatur dieser Wandbereiche durch lokale Kondensation und Verdampfung des Fluidums in dem Gehäuse (10) quasi-unverzüglich den Änderungen der Solltemperatur folgt.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Quelle (S) reversibel ist und dem Fluidum selektiv Wärme zuführen oder entnehmen kann.
8. Vorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die externe Quelle zwei kommutierende Wärmequellen aufweist, von denen eine warm und eine kalt ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Quelle Mittel zum Verändern des Dampfdruckes des in dem Gehäuse enthaltenen Fluidums aufweist.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, daß** die externe Quelle (S) über zumindest einen Teil einer Wand des Gehäuses (10) mit dem Fluidum thermisch in Kontakt steht, wobei die anderen Wände (16, 18) zumindest teilweise wärmeisoliert sind.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, daß** dieses Gehäuse (10) parallele Durchgänge (22) aufweist, welche nach außen führen und Behälter und/oder Aufnahmen für Röhren (12) aufweisen.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Wände dieser Durchgänge (22) durch eine Verbindung zwischen dem Inhalt der Behälter oder der Röhren (12) und dem in dem Gehäuse (10) enthaltenen Fluidum die Mittel zur Wärmeübertragung bilden.
13. Vorrichtung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Wände (16, 18) des Gehäuses, an welchen die Enden der Durchgänge (22) münden, mittels Abdeckhauben (24, 26) dicht verschlossen sind, welche Selektionsmitteln (28) zum Komprimieren oder Dekomprimieren des Inhaltes der Behälter oder Röhren (12) zugeordnet sind.
14. Vorrichtung nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Röhren (12) an ihren beiden Enden offen und mit Filtermembranen (30) versehen sind.
15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Röhren (12) an einem Ende mittels einer einzigen Querplatte (20) gehalten sind, die an einer Wand (16) des Gehäuses (10) befestigt werden kann.
16. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Röhren (12) an ihren oberen Enden mittels einer einzigen Platte (20) gehalten und durch einen Film (34) abgedeckt sind, welcher aus undurchlässigem Material besteht, das an dieser Platte aufgebracht ist, die in dem Gehäuse (10) befestigt und durch eine Abdeckhaube (36) zum Heizen oder Kühlen abge-

deckt ist, welche Mitteln (38) zur thermischen Regelung zugeordnet ist, die ihre Temperatur im wesentlichen aufjener der Röhren (12) halten.

Claims

1. A method of high speed temperature regulation of a plurality of wall zones (12, 20), in particular of receptacles containing biological samples, for the purpose of subjecting them simultaneously to identical thermal cycles including successive stages of predetermined temperatures and durations, the stages being separated by transitions, by using an enclosure (10) surrounding said wall zones and containing a heat transfer fluid in thermal contact with the wall zones, and an external heat source (S) associated with the enclosure to take heat from and to give heat to said fluid so as to maintain the temperature of the wall zones equal to a reference temperature imposed by the source, the method being characterized in that it consists in enclosing in sealed manner a liquid-vapor equilibrium of said fluid in said enclosure (10), said enclosure enabling the vapor phase of the fluid to flow freely and including an internal lining for capillary flow of the liquid phase of the fluid, and in controlling said source (S) to vary the reference temperature in accordance with the above-mentioned stages of the thermal cycles and to implement the sudden transitions between said stages, the temperature of said wall zones quasi-instantaneously tracking the variations of said reference temperature by local condensation and vaporization of the fluid in the enclosure (10).
2. A method according to claim 1, characterized in that it consists in determining the total mass and the nature of the fluid as a function of the volume of the enclosure (10) in such a manner that liquid-vapor equilibrium of the fluid and impregnation of the coating (14) by the fluid in the liquid phase are maintained for all temperatures lying within a predetermined range of reference temperatures.
3. A method according to claim 1, characterized in that said source (S) is of a reversible type, enabling the reference temperature (T_c) to be increased or decreased selectively.
4. A method according to claim 1 or 2, characterized in that it consists in associating the enclosure (10) with two switchable heat sources, one hot and one cold, and in controlling them in alternation respectively to increase and decrease the temperature of said wall zones.
5. A method according to any one of claims 1 to 4,

characterized in that it also consists in associating said source (S) with means for varying the vapor pressure of the fluid inside the enclosure (10).

6. Apparatus for high speed temperature regulation of a plurality of wall zones (12, 20), in particular receptacles containing biological samples, for the purpose of subjecting them simultaneously to identical thermal cycles including successive stages of predetermined temperatures and durations, the stages being separated by transitions, this apparatus including an enclosure (10) surrounding said wall zones and containing a heat transfer fluid in thermal contact with the wall zones, and an external heat source (S) associated with the enclosure to take heat from and to give heat to said fluid so as to maintain the temperature of the wall zones equal to a reference temperature imposed by the source, the apparatus being characterized in that the enclosure (10) is sealed and contains a liquid-vapor equilibrium of said fluid, said enclosure enabling the vapor phase of the fluid to flow freely and including an internal lining (14) for capillary flow of the liquid phase of the fluid, the apparatus including means (28) for controlling the source (S) to vary the reference temperature in accordance with the above-mentioned stages of the thermal cycles and to implement the sudden transitions between said stages, the temperature of said wall zones quasi-instantaneously tracking the variations of said reference temperature by local condensation and vaporization of the fluid in the enclosure (10).
7. Apparatus according to claim 6, characterized in that said source (S) is reversible, being selectively capable of supplying heat to the fluid and of taking heat from the fluid.
8. Apparatus according to claim 6, characterized in that said external source comprises two switchable heat sources: a hot source and a cold source.
9. Apparatus according to claim 6, characterized in that said source comprises means for varying the vapor pressure of the fluid contained in the enclosure (10).
10. Apparatus according to any one of claims 6 to 9, characterized in that the external source (S) is in thermal contact with said fluid via at least a portion of one of the walls of the enclosure (10), with the other walls (16, 18) being provided, at least locally, with thermal insulation.
11. Apparatus according to any one of claims 6 to 10,

characterized in that said enclosure (10) includes parallel passages (22) opening out to the outside and forming receptacles and/or housings for the tubes (12).

5

12. Apparatus according to claim 11, characterized in that the walls of said passages (22) form means for transferring heat by conduction between the contents of the receptacles or the tubes (12) and the fluid contained inside the enclosure (10).

10

13. Apparatus according to claim 11 or 12, characterized in that the walls (16, 18) of the enclosure into which the ends of the passages (22) open out are covered in sealed manner by respective caps (24, 26) associated with means (28) for selectively raising or lowering the pressure of the contents of said receptacles or tubes (12).

15

14. Apparatus according to claim 13, characterized in that the tubes (12) are open at both ends and are provided with filter membranes (30).

20

15. Apparatus according to any one of claims 11 to 14, characterized in that said one end of each of said tubes (12) is carried by a common transverse plate (20) for application against one of the walls (16) of the enclosure (10).

25

16. Apparatus according to claim 11 or 12, characterized in that the top ends of the tubes (12) are carried by a common plate (20) and are closed by a film (34) of impermeable material placed on said plate, the plate being mounted in the above-mentioned enclosure (10) and being covered by a heating or cooling cap (36) associated with temperature regulation means (38) for maintaining its temperature at a value substantially equal to that of the tubes (12).

30

35

40

45

50

55

10



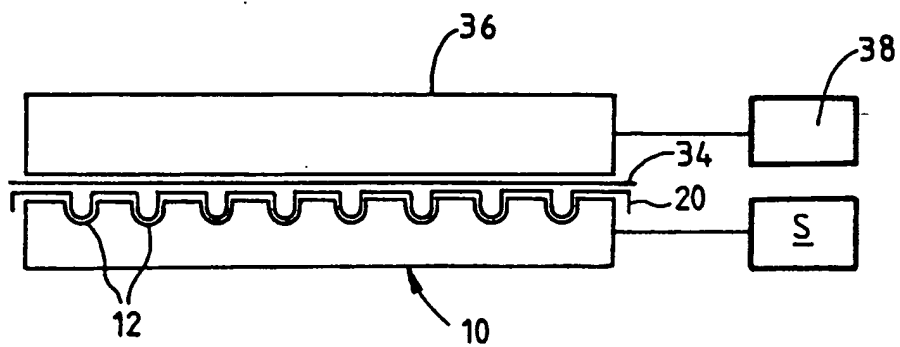


FIG. 4